

М. В. Лобанова

Инсулинорезистентность

«УО» Минский государственный медицинский колледж

Термин "инсулинорезистентный диабет" был введен в конце 30-х годов, но до настоящего времени инсулинорезистентность остается неразрешённым вопросом, состоянием, плохо поддающимся лечению.

Различные авторы принимают за критерий инсулинорезистентности (ИР) разную потребность в инсулине. В норме β -клетки островков Лангерганса вырабатывают инсулин в количестве 20–40 ЕД/сут. Комитет экспертов ВОЗ считает, что термин ИР следует применять к больным, которым вне кетоацидоза и инфекции необходимо вводить инсулин не менее 200 ЕД/сут в течение хотя бы двух дней. Выделяют относительную резистентность, когда потребность в инсулине превышает 50–60 ЕД/сут. По современным данным, в основе хронической инсулинорезистентности могут лежать многочисленные факторы: гормональные, метаболические, иммунологические, нарушение нервной регуляции и др.

Согласно ряда авторов, ИР - это нарушение механизма биологического действия инсулина, сопровождающееся понижением потребления глюкозы тканями, главным образом, скелетной мускулатурой. При этом нарушается в большей степени неокислительный путь потребления глюкозы - синтез гликогена. Развитию ИР способствуют как генетические факторы (дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект), так и влияние внешних факторов, среди которых в первую очередь следует выделить формирование ожирения (особенно андрогенного) и понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате их вазоконстрикции, что увеличивает путь диффузии глюкозы к клеткам (5, 18).

По данным литературы (7), высокий процент взрослого населения периодически испытывает гипогликемическое состояние, что обусловлено гиперпродукцией инсулина и нарушением адекватного ответа клеток на воздействие инсулина, т.е. ИР. Возникающая гипогликемия стимулирует продукцию стрессовых гормонов (адреналин, норадреналин, тиреоидные гормоны).

Согласно нашим наблюдениям, инсулинорезистентность характеризуется стойкой гипергликемией несмотря на высокие дозы инсулина (100 ЕД в сутки и больше) и быстро развивающейся гипогликемией в несоответствующих условиях. Другими словами ИР – это полное отсутствие нормального уровня глюкозы в крови, нарушение всего метаболического процесса по причине ряда факторов.

Важную роль в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови играет печень.

Глюкоза, всосавшаяся в желудочно-кишечном тракте, через портальную вену поступает в печень и превращается в гликоген. Глюкоза печени является основным источником питания инсулиннезависимых тканей. Более 60 % глюкозы, образующейся в печени, идёт на обеспечение нормальной активности центральной нервной системы (ЦНС), причём это количество остаётся неизменным как при гипергликемии, так и при гипогликемии. Потребление глюкозы ЦНС уменьшается лишь при гликемии ниже 1,65 ммоль/л. Это иллюстрирует ту важную роль гликогена печени в поддержании нормогликемии для функционального состояния ЦНС и всего организма.

Инсулин прежде, чем поступить в периферическую циркуляцию, через портальную вену проходит печень. Причём в ней задерживается 40-50 % гормона натошак, при стимуляции глюкозой количество задерживаемого инсулина в печени может достигнуть 80-90 %. Чем выше секреция инсулина – тем больше его задерживается в печени. Основную роль в инактивации инсулина играет печень – до 80% (1-3, 21-23).

Глюкагон, секретируемый α -клетками островков Лангерганса, сначала попадает в межклеточное пространство и интерстициальную жидкость, а затем с током крови через портальную вену – в печень. Основное гликогенолитическое действие глюкагона происходит в печени, где он связывается с рецепторами гепатоцитов и активизирует аденилатциклазу, которая переводит АТФ в ц-АМФ. Глюкагон стимулирует гликогенолиз, снижает утилизацию глюкозы и синтез гликогена, повышает глюконеогенез и образование кетоновых тел. Результатом всего вышеизложенного является повышенное образование глюкозы и выход её из печени для нормальной деятельности ЦНС и всего организма. Концентрация глюкагона в портальной вене колеблется от 300 до 4500 пг/мл, тогда как в периферической крови – до 90 пг/мл. Разрушение глюкагона происходит главным образом в печени, менее в почках, в целом – около 0,5 мг/сутки (1-3).

Выше изложенные данные подтверждают ведущее значение в метаболическом процессе печени, являющейся основным депо энергии за счёт несоизмеримого кругооборота обмена веществ (14). Одной из важных причин снижения всех функций печени является жировой гепатоз (стеатоз), т.е. жировая дистрофия гепатоцитов (14, 17).

Наиболее вероятной причиной жирового гепатоза является ожирение, экзокринная недостаточность поджелудочной железы (дефицит липотропных веществ), эндокринная недостаточность поджелудочной железы (декомпенсированный СД), заболевания желудочно-кишечного и билиарного трактов и др. (17).

Патогенез жирового гепатоза сложен. Одним из наиболее распространённых нарушений жирового обмена с избыточным накоплением жира в печени является кетоз, повышенное образование кетоновых тел (несбалансированная инсулинотерапия), и частые

гипогликемические состояния. Накопление жира в гепатоцитах происходит в том случае, если образование триглицеридов превалирует над синтезом липопротеинов, преобладает секреция липидов очень низкой плотности (ЛОНП) (10, 19, 21-23). По мере снижения гликогена в печени и «накопления жира печёночная клетка становится всё более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям».

При нормальном состоянии печени, α - и β - клеток поджелудочной железы, гипогликемия не развивается даже при длительном голодании. При ограниченном поступлении глюкозы (углеводов) уже через 40-48 часов содержание глюкагона в крови возрастает на 50-100 % по сравнению с его содержанием натощак. Это синхронно сопровождается снижением инсулинемии, соотношение уровней инсулина и глюкагона уменьшается до 0,4 (в норме – 3,0). Как известно, при гипогликемической коме внутривенное введение 1 мл глюкагона восстанавливает память в течение 1 минуты. Это позволяет утверждать, что на первый план в ряде контринсулярных гормонов следует поставить глюкагон, вырабатываемый α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Рассматривая нормальный уровень глюкозы в крови, нельзя ограничиться только продукцией и дальнейшим состоянием инсулина, следует вспомнить о продукции и состоянии глюкагона, по мнению ряда авторов, как самого важного контринсулярного гормона (15, 16).

Начиная с 70-х годов XX века, замечена «эндо-экзо ось», т.е., по утверждению Дж. Матиаса Лехра (1976), существует взаимодействие между эндокринной и экзокринной панкреатическими дисфункциями. Параллельно снижению выработки инсулина островковыми клетками наблюдается снижение стимуляции экзокринных клеток. Это установленный факт и в этом причина того, что человек с диабетом (даже при отсутствии панкреатита) может страдать от панкреатической секреторной недостаточности. И наоборот, у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) постепенно развивается диабет: гибель экзокринной ткани затрагивает эндокринную ткань. (8) Морфологические изменения ткани поджелудочной железы при ХП носят стойкий характер, сохраняются и прогрессируют даже после прекращения воздействия этиологических факторов и приводят к экзокринной и эндокринной недостаточности.

Мы полностью разделяем вышеизложенное суждение, заметив, что сахарный диабет - это сложное заболевание, характеризующееся тотальным поражением поджелудочной железы с параллельной патологией печени и желчевыводящих путей. У всех обследуемых нами детей с впервые выявленным сахарным диабетом при ультразвуковом исследовании наблюдалось увеличение в размерах поджелудочной железы (головки, тела, хвоста) и печени, высокий процент патологии желчного пузыря (12, 13). Это подтверждает ту мощную взаимосвязь как функций печени (углеводной, липидной и др.) и поджелудочной железы (экзокринной,

эндокринной) в физиологических условиях, так и постоянную взаимозависимость между печенью и поджелудочной железой при их патологических изменениях.

Согласно нашим наблюдениям, гипогликемические состояния, или синдром неустойчивого сахара в крови, обусловлены нарушением баланса печени и поджелудочной железы в следствие патологических изменений: жирового гепатоза (стеатоза) и тотального поражения поджелудочной железы (14). Частые гипогликемические состояния объясняются снижением возможности печени в обеспечении организма глюкозой по причине уменьшения запасов гликогена печени на фоне жировой инфильтрации гепатоцитов, т.е. жирового гепатоза. Важную роль в развитии жирового гепатоза играет экзокринная (дефицит липотропных веществ) и эндокринная недостаточность (нарушение инсулино-глюкагонового соотношения) поджелудочной железы.

Инсулинорезистентность в виде высоких доз инсулина - это нарушение механизма биологического действия инсулина, нарушение в большей степени неокислительного пути потребления глюкозы - синтеза гликогена в печени на фоне жировой инфильтрации гепатоцитов, жирового гепатоза (стеатоза).

Итак, стойкая гипергликемия при высоких дозах инсулина (100 ЕД в сутки и больше) и быстро развивающаяся гипогликемия в несоответствующих условиях, другими словами инсулинорезистентность заключается в снижении возможности печени в обеспечении постоянной нормогликемии по причине уменьшения запасов гликогена за счёт жировой дистрофии гепатоцитов (жирового гепатоза) и тотального поражения поджелудочной железы (эндокринного – нарушения инсулино-глюкагонового соотношения и экзокринного – дефицита липотропных веществ).

Базируясь на данных исследования, на долгом наблюдении в стационарных и амбулаторных условиях за диабетическими больными, нами была получена положительная динамика в разрешении ИР при назначении комплексного лечения. Мы пришли к выводу, что в основе лечения ИР лежит восстановление функций печени (углеводной, липидной, белковой, минеральной и др.), поджелудочной железы (эндо- и экзокринной), реставрация баланса между печенью и поджелудочной железой, устранение сопутствующего инфекционного фактора.

Рекомендуем следующее комплексное, причинно-следственное лечение ИР:

1. Стол Д-П + 2-ой завтрак + полдник + 2-ой ужин (кефир).
2. Ферментные препараты без желчных кислот (панкреатин) 2-3 раза в сутки в течение 1-2-х месяцев.

3. Гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, силимарин, адеметионин) в течение полугода.

4. Парентеральная витаминотерапия (В₁, В₆, В₁₂, С и др.), липоевая или тиоктовая кислота (тиоктацид 600 мг/сутки).

5. Антигиперлипидемические препараты (липостабил по 1 капс 3 раза в день в течение 1-6 месяцев).

6. Инфузионную терапию (реополиглюкин, полиглюкин), № 5.

7. Антибактериальное лечение (антибиотики, нитрофураны и др. – 10 дней каждого месяца в течение полугода).

8. Сахароснижающие препараты.

9. Фитотерапия.

10. Симптоматическое лечение (транквилизаторы и снотворное – по надобности).

11. ЛФК, ФТЛ.

Выводы:

1. Инсулинорезистентность характеризуется стойкой гипергликемией несмотря на высокие дозы инсулина (100 ЕД в сутки и больше) и быстро развивающейся гипогликемией в несоответствующих условиях, другими словами ИР – это полное отсутствие нормального уровня глюкозы в крови, нарушение всего метаболического процесса по причине ряда факторов.

2. Инсулинорезистентность в виде высоких доз инсулина - это нарушение механизма биологического действия инсулина, нарушение в большей степени неокислительного пути потребления глюкозы - синтеза гликогена в печени на фоне жировой инфильтрации гепатоцитов, жирового гепатоза (стеатоза).

3. Инсулинорезистентность в виде частых гипогликемических состояний объясняется снижением возможности печени в обеспечении организма глюкозой по причине уменьшения запасов гликогена печени на фоне жировой инфильтрации гепатоцитов, т.е. жирового гепатоза.

4. В целом инсулинорезистентность заключается в снижении возможности печени в обеспечении постоянной нормогликемии по причине уменьшения запасов гликогена за счёт жировой дистрофии гепатоцитов (жирового гепатоза) и тотального поражения поджелудочной железы (эндокринного – нарушения инсулино-глюкагонового соотношения и экзокринного – дефицита липотропных веществ).

5. Комплексное лечение инсулинорезистентности заключается в восстановлении функций печени (углеводной, липидной, белковой, минеральной и др.), поджелудочной железы (эндо- и

экзокринной), реставрации баланса между печенью и поджелудочной железой, в устранении сопутствующего инфекционного фактора.

Литература

1. Балаболкин, М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. М.: «Универсум паблишинг», 1998.
2. Балаболкин, М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Пробл.эндокрин. 2000. № 6. С. 29–34.
3. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. М., 2002.
4. Белякова, Н. А. Ожирение / Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. СПб., 2003.
5. Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология /. СПб., 2007.
6. Буеверов, А. О. Жировая печень: причины и последствия / А. О. Буеверов // Журн. практ. врача. 2002. № 1. С. 36–38.
7. Бутрова, С. А. Ожирение и метаболизм / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дугоева. 2004. № 1. С. 10–16.
8. Винокурова, Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне – и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Винокурова. М., 2009. 43 с. Клиническая эндокринология / под ред. Н.П. Старковой. Питер, 2002.
9. Лобанова, М. В. Реогепатограмма у больных сахарным диабетом: тез. докл. 7-й Ресбулик. конф. эндокрин. Белорусс. / М. В. Лобанова. Брест, 1979.
10. Лобанова, М. В. Изменения реогепатограммы у больных хроническим гепатитом в условиях изменения толерантности к глюкозе: тез. докл. науч. конф. гастроэнтерол. / М. В. Лобанова. Смоленск, 1979.
11. Лобанова, М. В. Гипогликемический синдром у больных с заболеванием печени и желчевыводящих путей: тез. докл. науч. конф. гастроэнтерол. / М. В. Лобанова. Смоленск, 1981.
12. Лобанова, М. В. Анализ факторов риска для манифестации сахарного диабета у детей / М. В. Лобанова // Здоровоохранение. 1998. № 9. С. 5–7.
13. Лобанова, М. В. Первичная профилактика сахарного диабета 1 у детей и подростков / М. В. Лобанова // Медицинский журнал. 2007. № 4. С. 125–127.
14. Лобанова, М. В. Метаболический синдром / М. В. Лобанова // Здоровоохранение. 2008. № 10. С. 39–43.

15. *Римарчук, Г.* Принципы терапии хронического панкреатита у детей / Г. Римарчук, Н. И. Урсова, С. Л. Полякова // Российский педиатр. журнал. 2000. № 6. С. 27–31.
16. *Старосельцева, Л. К.* Содержание инсулина и глюкагона при различных формах сахарного диабета: тер. архив. / Л. К. Старосельцева [и др.]. 1980. № 8. С. 60.
17. *Яковенко, Э. П.* Хронические заболевания печени, диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Рус. мед. журнал. 2003. Т. 11. № 5. С. 291–296.
18. *Andress, R.* Manual Feedback Technique for the Control of Blood Glucose Concentration, in Automation in Analytical Chemistry / R. Andress [et al.]; ed. A. Mediad. Skeggs LT, 1966. P. 486–491.
19. *Burt, A. D.* Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis / A. D. Burt, A. Mutton, C. P Day. // Semin Diagn Pathol 1998;15:246–258.
20. *Pessaure, D.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessaure, A. M. Mansouri, B. Fromenty // Am J Physiol. 2002;282:193–199.
21. *Reaven, G. M.* Diabetes / G. M. Reaven. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.